



DEUTSCHES  
PATENTAMT

②1 Aktenzeichen: P 32 31 541.4  
②2 Anmeldetag: 25. 8. 82  
④3 Offenlegungstag: 1. 3. 84

DE 32 31 541 A 1

⑦1 Anmelder:  
Henning Berlin GmbH Chemie- und Pharmawerk,  
1000 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:  
Rokos, Hartmut, Dr., 1000 Berlin, DE; Hesch, R.D.,  
Prof. Dr., 3000 Hannover, DE

⑤4 Arzneimittel, enthaltend 3,3',5-Trijodthyronamin und Verfahren zu seiner Herstellung

Neue Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff 3,3',5-Trijodthyronamin, zur Behandlung von Hyperprolaktinaemien, Morbus Parkinson und Schockzuständen sowie Verfahren zu seiner Herstellung werden beschrieben. (32 31 541)

DE 32 31 541 A 1

~~-2-~~

## P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Arzneimittel, enthaltend 3,3',5-Trijodthyronamin, zur Behandlung von Hyperprolaktinaemien, Morbus Parkinson und Schockzuständen.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,2 bis 10 mg 3,3',5-Trijodthyronamin enthalten.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 3,3',5-Trijodthyronamin weniger als 5 % 3,5-Dijodthyronamin und weniger als 5 % 3,3',5,5'-Tetra-jodthyronamin enthält.
4. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, enthaltend 3,3',5-Trijodthyronamin, zur Behandlung von Hyperprolaktinaemien, Morbus Parkinson und Schockzuständen, dadurch gekennzeichnet, daß man hochgereinigtes 3,5-Dijodthyronamin in einem Gemisch von Natronlauge und N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur mit einem Überschuss einer Kaliumiodid-Jodlösung umsetzt, neutralisiert und die erhaltenen Kristalle abtrennt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 3,5-Dijodthyronamin verwendet, welches dadurch erhalten wurde, daß man das Tyraminiumchlorid mit Jodmonochlorid in 3,5-Dijodtyramin überführt, mit Acetanhydrid in das N-Acetyl-3,5-Dijodtyramin überführt, dieses durch Umsetzung mit Di-(p-methoxyphenyl)-jodoniumbromid in Gegenwart von Kupfer(I)jodid in das N-Acetyl-4'-methyl-3,5-dijodthyronamin überführt, die 4-Methoxygruppe mit Hilfe von Jodwasserstoffsäure abspaltet und schließlich mit Hilfe eines Gemisches aus konzentrierter Salzsäure und Essigsäure die N-Acetylgruppe abspaltet.

VON KREISLER SCHÖNWALD EISHOLD FUES  
VON KREISLER KELLER SELTING WERNER

3231541

Henning Berlin GmbH  
Chemie- und Pharmawerk  
Konturstr. 19-20

1000 Berlin 42

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973  
Dr.-Ing. K. Schönwald, Köln  
Dr.-Ing. K. W. Eishold, Bad Soden  
Dr. J. F. Fues, Köln  
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler, Köln  
Dipl.-Chem. Carola Keller, Köln  
Dipl.-Ing. G. Selting, Köln  
Dr. H.-K. Werner, Köln

DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF  
D-5000 KÖLN 1 W/hg/LF

23. August 1982

Arzneimittel, enthaltend 3,3',5-Trijodthyronamin  
und Verfahren zu seiner Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Arzneimittel zur Behandlung von Hyperprolaktinaemien, Morbus Parkinson und Schockzuständen sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung.

5

- 3,3',5-Trijodthyronamin ist eine bekannte Substanz, welche beispielsweise durch Decarboxylierung des 3,3',5-Trijodthyronins hergestellt wurde; vergl. C.R. Harrington, O. Thibault, Compt. rend. Soc. Biol. 10 147, S.78 (1953). Eine weitere Synthese beschrieben K. Tomita und H.A. Lardy, J. Biol. Chem. 219, S. 595 (1956) durch Decarboxylierung von 3,5-Dijodthyronin und anschließende Jodierung in 3'-Stellung. Diese Jodierung wurde durchgeführt in einer Lösung von 15 äthanolischem Ammoniumhydroxid. Eine weitere Reinigung und analytische Überprüfung der Reinheit des so erhaltenen Produktes ist nicht beschrieben. J. Roche, R. Michel, B. Poillot und M. Stützel haben eine Synthese beschrieben, die von Tyramin ausgeht; vergl. 20 Bull. Soc. Chim. France 4, S. 716 (1962). Auch bei dieser Synthese wird in der letzten Stufe die Jodierung durchgeführt in äthanolischer Ammoniaklösung und einer äthanolischen Lösung von Jod. Die Autoren teilen mit, daß eine genaue Charakterisierung des 25 so erhaltenen 3,3',5-Trijodthyronamins nicht möglich gewesen sei, da praktisch in keinem Lösungsmittel eine Auftrennung der gesuchten Substanz von dem 3,3',5,5'-Tetrajodthyronamin möglich war.
- 30 Das 3,3',5 -Trijodthyronamin ist in der Literatur theoretisch als Decarboxylierungsprodukt des 3,3',5-

- Trijodthyronins diskutiert worden, ohne daß entsprechende Nachweise geführt werden konnten. Thibault hat in einer Reihe von Arbeiten festgestellt, daß diese Substanz zu einer Sensibilisierung des Darmes für Adrenalin führt; vergl. Compt. rend. Soc. Biol. 146, S. 395 (1952); Ann. Endocrin. 13, S. 949 (1952); Arch. Sc. Physiol. 6, S. 349 (1952); J. Physiol. Paris 45, S. 233 (1953); Compt. rend. Soc. Biol. 145, S. 797 (1951); und Compt. rend. Acad. Sc. 232, S. 1318 (1951). Weiterhin wurde kürzlich festgestellt, daß 3,3',5-Trijodthyronamin an  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren bindet; vgl. T. Meyer, H. Rokos und R.-D. Hesch, Am. Thyroid Ass., Inc. 109, T-31 (1981).
- 15 Es wurde jetzt überraschenderweise gefunden, daß 3,3',5-Trijodthyronamin bei der Inkubation von Hypophysenzellen in Zellkulturen eine starke Hemmung der Prolaktinausschüttung bewirkt. Diese Hemmwirkung des 3,3',5-Trijodthyronamins ist höher als die von Bromocriptin, einem Wirkstoff, der zur Zeit zur Behandlung von Hyperprolaktinämien und Morbus Parkinson eingesetzt wird.
- 20 Auch im Tierversuch wurde die Hemmung der streßbedingten Prolaktinausschüttung nachgewiesen. Es wird hiernach angenommen, daß diese Wirkung des 3,3',5-Trijodthyronamins auf einem dopaminergen Mechanismus beruht.
- 25 Kürzlich wurde gefunden, daß 3,3',5-Trijodthyronin geeignet ist, Schockzustände bei niedrigem Blutdruck zu behandeln und dafür Dopamin zu ersetzen, vgl. Th. Meyer et al., Dtsch. Med. Wochenschr. 104, S. 1711 (1979). Es wurden aus Radioimmunoassaydaten Hinweise erhalten, daß 3,3',5-Trijodthyronamin physiologisch im Serum zirkuliert. Im "Niedrig- $T_3$ "-Syndrom bei Schock kann daher auch eine Verminderung von 3,3',5-Trijodthyronamin angenommen werden; der Erfolg der  $T_3$ -Behandlung wird hieraus abgeleitet. Durch die Behandlung mit 3,3',5-Trijodthyronamin werden die unerwünschten Nebenwirkungen des  $T_3$  auf den Stoffwechsel, besonders auf das Herz, vermieden.
- 30
- 35

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Arzneimittel enthaltend 3,3',5-Trijodthyronamin zur Behandlung von Hyperprolaktinaemiën, Morbus Parkinson und Schockzuständen. Das neue Arzneimittel enthält 0,2 bis 10 mg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg, des Wirkstoffes. Das neue Arzneimittel kann in beliebiger Weise beispielsweise oral, parenteral oder intravenös verabreicht werden, wobei die Dosis von der gewünschten Wirkung abhängig gemacht werden kann. Die Substanzen werden als solche oder in Form von Salzen, pharmakologisch unbedenklicher Säuren eingesetzt, wobei die üblichen pharmakologisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel zur Anwendung kommen können.

Das erfindungsgemäß eingesetzte 3,3',5-Trijodthyronamin sollte gemäß den Anforderungen an moderne Arzneimittel möglichst wenig Begleitsubstanzen oder Verunreinigungen enthalten. Erfindungsgemäß ist es möglich, ein 3,3',5-Trijodthyronamin herzustellen, welches weniger als 5 % 3,5-Dijodthyronamin und weniger als 5 % 3,3',5,5'-Tetrajodthyronamin enthält. Dieser Reinheitsgrad wird dadurch erreicht, daß man hochgereinigtes 3,5-Dijodthyronamin in einem Gemisch von Natronlauge und N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur mit einem Überschuß einer Kaliumjodidjodlösung umgesetzt, neutralisiert und die erhaltenen Kristalle abtrennt. Bei diesem erfindungsgemäßen Verfahren ist es abweichend vom Stand der Technik möglich, das als Ausgangsprodukt verwendete 3,5-Dijodthyronamin praktisch vollständig in das 3,3',5-Trijodthyronamin zu überführen, ohne gleichzeitig einen unerwünschten Gehalt an 3,3',5,5'-Tetrajodthyronamin zu erhalten.

Die Reinheitskontrolle ist dadurch möglich, daß ana-

lytische Methoden entwickelt wurden, die eine Auftrennung und den Nachweis von 3,5-Dijodthyronamin und 3,3',5,5'-Tetrajodthyronamin neben 3,3',5-Trijodthyronamin ermöglichen.

5

Das als Ausgangsprodukt verwendete 3,5-Dijodthyronamin erhält man dadurch in hochgereinigter Form, daß man das Tyraminiumchlorid mit Jodmonochlorid in 3,5-Dijodtyramin überführt, mit Acetanhydrid in  
10 das N-Acetyl-3,5-Dijodtyramin überführt, dieses durch Umsetzung mit Di-(p-methoxyphenyl)-jodoniumbromid in Gegenwart von Kupfer(I)jodid in das N-Acetyl-4'-methyl-3,5-dijodthyronamin überführt, die 4'-Methoxygruppe mit Hilfe von Jodwasserstoffsäure abspaltet  
15 und schließlich mit Hilfe eines Gemisches aus konzentrierter Salzsäure und Essigsäure die N-Acetylgruppe abspaltet.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es möglich,  
20 den Gehalt an Verunreinigungen erheblich unter 5 % zu halten. Ein Gehalt von weniger als 1 % 3,5-Dijodthyronamin und ein Gehalt von weniger als 2 % 3,3',5,5'-Tetrajodthyronamin sind erfindungsgemäß durchaus möglich. Der Nachweis dieses hohen Reinheitsgrades gelingt mit Hilfe der neuentwickelten analytischen  
25 Methoden.

In den nachfolgenden Beispielen werden Herstellung und Anwendung des neuen Arzneimittels ausführlicher be-  
30 schrieben.

Beispiel 1

Herstellung von 3,3',5-Trijodthyronamin.

- 1 g (2,1 mMol) 3,5-Dijodthyronamin wird in 100 ml  
5 Natronlauge (10%ig) und 50 ml N,N-Dimethylformamid  
unter intensivem Rühren gelöst. Zu der auf Raum-  
temperatur thermostatisierten Lösung werden 50 ml  
(5,0 mMol) 0,1 N Kaliumjodid-Jodlösung zugegeben  
und 15 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 600 ml Was-  
10 ser wird mit 6 N Salzsäure auf pH 7 eingestellt.  
Es wird eine Stunde im Eisbad nachgerührt, abge-  
saugt und mit 500 ml Wasser gewaschen. Nach dem  
Trocknen im Vakuum erhält man 600 mg reines 3,3',5-  
Trijodthyronamin (47 % der Theorie) mit einem  
15 Schmelzpunkt von 172 - 173°C (Zersetzung). Die  
Reinheitskontrolle erfolgte durch Dünnschicht-  
chromatographie auf Kieselgelplatten 60 F<sub>254</sub> der  
Firma E. Merck. Als Lösungsmittel wird Methanol  
und 1 Vol.-% konzentrierte Ameisensäure verwendet.  
20 Das Fließsystem ist Chloroform/Methanol/konz. Amei-  
sensäure (70 / 15 / 15 Vol.-%). Die Laufstrecke  
beträgt 10 cm. Die R<sub>f</sub>-Werte betragen ca. 0,50 für  
Dijodthyronamin, 0,6 für Trijodthyronamin und  
0,66 für Tetrajodthyronamin.
- 25 Eine weitere Reinheitsprüfung erfolgt durch HPLC  
auf einer Säule Lichrosorb RP-18, 5 µm, Länge 16 cm,  
mit dem Fließsystem 80 Vol.-% Methanol und 20 Vol.-%  
NatriumH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Puffer (pH 3,3, 0,07 M ). Die Detek-  
30 tionswellenlänge ist 225 nm. Das Probenaufgabevolu-  
men 20 µl. Die Fließgeschwindigkeit 1,0 ml/min.  
Die Retentionszeiten in Minuten betragen für  
Dijodthyronamin ca. 3,8, für Trijodthyronamin ca.  
6,0 und Tetrajodthyronamin ca. 12,2.



Das als Ausgangsprodukt verwendete hochgereinigte 3,5-Dijodthyronamin wurde auf folgende Weise hergestellt:

- 30 g (0,17 Mol) Tyraminiumchlorid werden in einem  
5 1 l-Dreihalskolben mit Rührwerk, Tropftrichter, Rückflußkühler und Innenthermometer in 250 ml 4 N Salzsäure unter Rühren suspendiert. Unter Erwärmen werden 60 g (0,37 Mol) Jodmonochlorid in 500 ml 4 N Salzsäure zugetropft. Überschüssiges Jod wird  
10 durch Zugabe kleiner Mengen Natriumsulfit entfernt. Nach Absaugen wird mit 600 ml 4 N Salzsäure gewaschen.

- Die freie Base wird erhalten durch Aufschlännen obiger Substanz in 600 ml Wasser und Versetzen mit konzentriertem Ammoniak bis pH 8. Nach Absaugen und Waschen  
15 mit wenig Wasser wird im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 54 g (80 %) fast farblose Kristalle Schmp.: 209 - 211°C (Zersetzung).

- 20 50 g des so erhaltenen 3,5-Dijodtyramins (0,13 Mol) werden in einem 2 l-Dreihalskolben mit Innenthermometer und Trockenrohr in 1 l Äthanol unter Rühren aufgeschlämmt. Nach Zugabe von 50 ml Triäthylamin wird die Reaktionsmischung im Eisbad gekühlt, dann  
25 werden 12 ml Acetanhydrid zugetropft. Unter Kühlen und Rühren wird das Produkt mit Wasser gefällt. Mit Salzsäure wird ein pH kleiner als 4 eingestellt. Nach Kühlung wird abgesaugt, mit 0,5 N Salzsäure gewaschen und im Vakuum getrocknet.  
30 Ausbeute: 52 g (94 %) Schmp.: 144°C.

52 g (0,12 Mol) des so erhaltenen N-Acetyl-3,5-dijodtyramins werden in einem 1 l-Dreihalskolben (versehen mit Innenthermometer, Rückflußkühler, Rührwerk, Stickstoffeinleitungsrohr und Tropftrichter) in 380 ml Äthanol (50%ig) unter Rühren suspendiert. Unter Einleiten von Stickstoff werden 2 g Kupfer(I)jodid und 102 g (0,24 Mol) Di-(p-methoxyphenyl)-jodoniumbromid zugegeben. Die Mischung wird erwärmt und mit 62 ml Triäthylamin versetzt. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit 100 ml 50%igem Äthanol gewaschen. Anschließend werden diese Kristalle mit 500 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, abgesaugt und mit 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 48 g (74 %) grünliche Kristalle  
Schmp.: 174-175°C.

43 g (0,08 Mol) des so erhaltenen N-Acetyl-4'-methoxy-3,5-dijodthyronamins werden in 300 ml Eisessig und 300 ml Jodwasserstoffsäure (57%ig) unter Rühren 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Mit etwas hypophosphoriger Säure wird die Reaktionslösung entfärbt. Durch Zugabe von Wasser zur noch warmen Lösung wird kristallisiertes Produkt erhalten, das nach Abkühlung abgesaugt wird. Zur Reinigung wird in 1,7 l Isopropanol gelöst und mit 3 l Wasser versetzt. Nach Abkühlung wird abgesaugt und mit etwas Wasser gewaschen.

Ausbeute: 51 g Feuchtsubstanz, die sofort weiter verwendet wird.

Die gesamte Feuchtsubstanz wird in 540 ml konzentrierter Salzsäure und 430 ml Eisessig unter Rühren 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Durch Zusatz von 700 ml Wasser zur Reaktionslösung werden nach Abkühlen, Absaugen und Waschen mit 400 ml 6 N Salzsäure und Trocknen im Vakuum fast farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 24 g (72 %)

Schmp.: 225°C (Zersetzung).

10 Beispiel 2

Für die Behandlung von Hyperprolaktinaemien verschiedenen Ursprungs (bei Hypophysentumoren; beim Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom, bei medikamentös bedingter Amenorrhoe; zum Abstillen) werden oral oder parenteral 0.5 - 10 mg 3,3',5-Trijodthyronamin pro Tag verabreicht; beim prämenstruellen Syndrom nur in der 2. Zyklushälfte. Die Behandlung richtet sich nach der Normalisierung der Prolaktinspiegel und wird teilweise, z. B. bis zum Einsetzen der Menstruation, fortgesetzt. Bei prolaktinproduzierenden Hypophysentumoren kann die Dosierung eventuell der Prolaktinsenkung angepaßt werden, wobei es zu einer Reduzierung der Tumormasse kommen kann.

25 Zur Schockbehandlung wird die Dosis der gewünschten Blutdrucksteigerung angepaßt, wobei üblicherweise Infusionen von 0,2 bis 2 mg 3,3',5-Trijodthyronamin pro Stunde zur Anwendung kommen.

30 Die Dosierungen beim Morbus Parkinson liegen je nach Schwere des Falles meist zwischen 1 und 100 mg pro Tag.

35 Untersuchungen an Hypophysenvorderlappen-Zellkulturen (24 h Inkubation) zeigten die Hemmung der Prolaktinausschüttung durch  $4 \cdot 10^{-6} \text{ M}$  ( $0.8 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ ) 3,3',5-Trijodthyronamin auf 33 % (61 %) des Kontrollwertes.

Je 3 Ratten wurden 40 µg 3,3',5-Trijodthyronamin i.v. verabreicht und nach 20 min dekapitiert. Die unbehandelten Kontrolltiere zeigten einen Serum-Prolaktinspiegel von 20 ng/ml; bei Verabreichung des Lösungsmittels allein wurde eine streßbedingte Erhöhung auf 60 ng/ml beobachtet. Durch Trijodthyronamin wurde der Serum-Prolaktin-Spiegel auf 9 ng/ml gesenkt.

Die Serum-TSH-Spiegel wurden praktisch nicht beeinflusst, womit thyreomimetische Wirkung ausgeschlossen ist.

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**